

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. F. Loogen

Koronare Herzerkrankung und koronare Risikofaktoren bei Patienten mit Herzfehlern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ann Johann

1984



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik Klinik B der
Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. F. Loogen

Koronare Herzerkrankung und koronare Risikofaktoren bei
Patienten mit Herzfehlern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

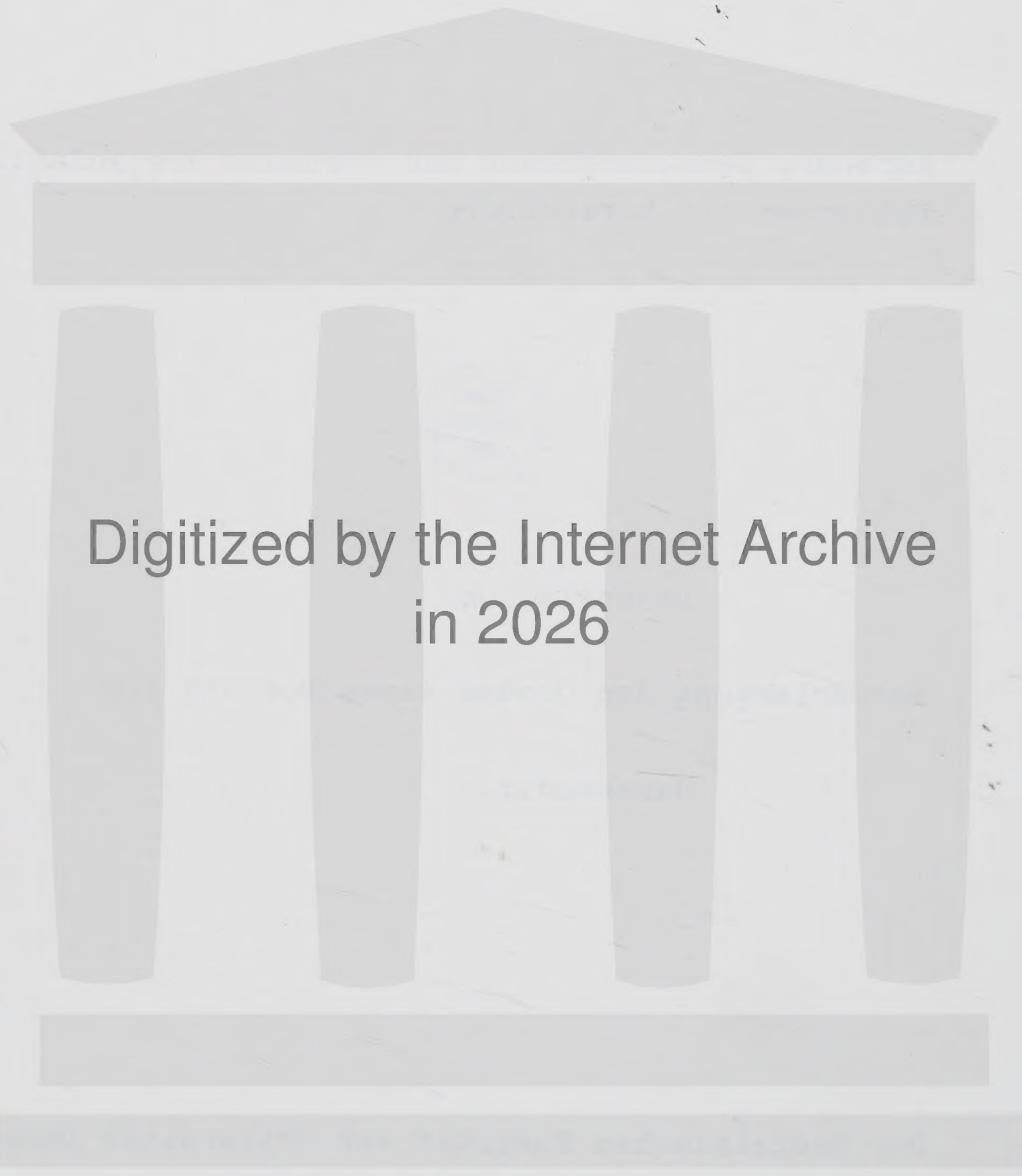
Humanmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ann Johann

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0008

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Kuhn

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Vogelberg

I N H A L T

	<u>Seite</u>
Zusammenfassung	2-3
Einleitung	4-5
Methodik	6-7
Ergebnisse	7-14
Diskussion	14-18
Tabellen	19-20
Legenden zu den Abbildungen	21
Abbildungen	22-23
Literatur	
Lebenslauf	

Zusammenfassung

Zur Frage der Häufigkeit von sogenannten Risikofaktoren bei Patienten mit Herzvitien verschiedener Schweregrade und zusätzlicher oder fehlender koronarer Herzerkrankung wurden bei 297 konsekutiven, invasiv einschließlich Koronarografie untersuchten Vitien-Patienten die entsprechenden anamnestischen, klinischen und laborchemischen Befunde analysiert.

Bei 6 % des Gesamtkollektivs fand sich koronarangiografisch eine koronare Herzerkrankung. In dieser Untergruppe mit koronarer Herzerkrankung überwogen mit 61 % die Männer gegenüber einem Anteil von 35,8 % bei den übrigen Patienten. Sie unterschied sich insbesondere bezüglich Durchschnittsalter (56 bzw. 42 Jahre), Gesamt-Cholesterin (237 mg% bzw. 201 mg%), HDL-Cholesterin (40 mg% bzw. 51 mg%) und Serum-Harnsäure (6,4 mg% bzw. 5,1 mg%) signifikant von den Patienten ohne koronare Herzerkrankung.

Patienten mit hämodynamisch schwerwiegenden Vitien wiesen signifikant niedrigere Triglycerid-Werte auf als Patienten mit leichtgradigen Herzfehlern (130 mg% bzw. 156 mg% im Mittel), ohne daß ein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit von Faktoren mit bekanntem Einfluß auf die Konzentration der Serum-Triglyceride nachweisbar war. Bei Patienten mit Vitien mit überwiegender oder ausschließlicher Rechtsherzbelastung fanden sich gegenüber Patienten mit Herzfehlern mit Linksherzbelastung signifikant niedrigere Werte für das HDL-Cholesterin (48 mg% bzw. 53 mg% im Mittel), wobei sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeit von Faktoren mit bekanntem Einfluß auf das HDL-Cholesterin ergab. In der Untergruppe der Patienten mit überwiegender Rechtsherzbelastung gegenüber der Untergruppe mit Linksherzbelastung fand sich eine signifikant häufigere Phenprocoumon-Therapie (36 % bzw. 14 %). Bei Frauen mit Phenprocoumon-Medikation war das HDL-Cholesterin signifikant niedriger als bei Frauen ohne diese Therapie (49 mg% bzw. 55 mg% im Mittel), und zwar unabhängig von der Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten mit Rechtsherzbelastung oder Linksherzbelastung.

Die Befunde sprechen dafür, daß bei Patienten mit Herzfehlern verschiedener Schweregrade eine koronare Herzerkrankung unter einer ganz ähnlichen Konstellation von sogenannten koronaren Risikofaktoren (insbesondere hohe Konzentration von Gesamt-Cholesterin und niedrige Konzentration von HDL-Cholesterin im Serum) auftritt wie in der Durchschnittsbevölkerung; das heißt daß offenbar die bei Patienten mit Vitien zum Teil erheblich veränderte hämodynamische und auch metabolische Ausgangslage (insbesondere wesentlich höhere Konzentrationen verschiedener Katecholamine im Serum bei Patienten mit Herzfehlern) sowie die medikamentösen Maßnahmen diesbezüglich ohne Einfluß bleiben. Unabhängig vom Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung zeigen sich in Abhängigkeit von der Art der Vitien (überwiegende Rechtsherzbelastung oder Linksherzbelastung) und ihren Schweregraden zum Teil sehr ausgeprägte, signifikante Unterschiede der Serum-Lipoproteine. Danach eignen sich derartige "koronarografierte Vitien-Patienten" ohne koronare Herzerkrankung nur sehr bedingt als koronarografiertes "Kontrollkollektiv" im Sinne eines Normalkollektivs bei vergleichenden Studien über koronare Risikofaktoren. Weitere Klärung schließlich bedarf der unerwartete Hinweis, daß möglicherweise durch Phenprocoumon eine Senkung des HDL-Cholesterinspiegels im Serum hervorgerufen wird.

Einleitung

Die Existenz verschiedener Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung in Form von Veränderungen der Lipoproteine (vor allem des Gesamt-Cholesterins und des HDL-Cholesterins) ist heute weitgehend anerkannt (1). Die entsprechenden Studien basieren dabei vor allem auf Untersuchung der Durchschnittsbevölkerung in verschiedenen Ländern. Bisher noch nicht näher untersucht ist die Beantwortung der Frage, ob in einer Untergruppe der Bevölkerung, nämlich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und gleichzeitig unterschiedlichen Schweregraden einer Herzinsuffizienz aufgrund von Herzvitien ein vergleichbares Risikoprofil einer koronaren Herzerkrankung besteht. Derartige Patienten stellen ungewollt ein "experimentelles Modell" dar. So kann hier zum einen der Einfluß von verschiedenen medikamentösen Maßnahmen bei Herzinsuffizienz auf die Lipoproteine überprüft werden (positiv inotrope Substanzen, Diuretika, Antikoagulantien) und zum anderen insbesondere auch der Einfluß einer sehr unterschiedlichen hämodynamischen und metabolischen Situation. So findet sich bei Patienten mit Vitien vor und nach Manifestation einer koronaren Herzerkrankung eine kardiale Bedingung, die durch die hämodynamisch bedingte Mehrbelastung in vielfacher Beziehung einem kontinuierlichen "Trainingszustand" entspricht, in den das Coronargefäßsystem einbezogen ist. Dies äußert sich beispielsweise dadurch, daß die Koronararteriendurchmesser - offenbar als Folge einer echten Vermehrung von Gefäßzellen (9,11,14) signifikant weitere Gefäßlumina aufweisen als Herzen ohne Fehler (11). In metabolischer Hinsicht kommt es mit zunehmender Herzinsuffizienz



insbesondere zu einer Änderung des Katecholamin-Stoffwechsels. So kommt es mit steigendem Schweregrad einer Herzinsuffizienz zu einem erheblichen Anstieg der Konzentration von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin (5).

Diese Überlegungen gelten natürlich nicht nur für Vitien-Patienten mit koronarer Herzerkrankung, sondern auch für jene ohne koronare Herzerkrankung. Bei letzteren interessiert dabei vor allem die Frage, ob oder inwieweit es in Abhängigkeit von der Art des Vitiums (überwiegende Rechtsherzbelastung oder Linksherzbelastung) und vom Schweregrad der Herzinsuffizienz zu einer Änderung der Serumkonzentration von koronaren Lipoprotein -Risikofaktoren kommt.

Zusätzlich läßt sich damit die klinisch wesentliche Frage beantworten, ob es gerechtfertigt ist, Vitien-Patienten ohne koronare Herzerkrankung pauschal bei Vergleichsstudien koronarografiert Patienten zur Untersuchung der Blutfette als Normal- oder Kontrollkollektiv - wie dies zum Teil in der Literatur geschieht (3,6,13,16) zu verwenden.

Als Beitrag zur Klärung dieser Fragen wurden entsprechende Daten bei konsekutiv untersuchten Patienten mit verschiedenen Herzvitien ausgewertet.

Methodik

Die Daten (siehe unten) stammen von 297 konsekutiv untersuchten Patienten, die sich wegen angeborener oder erworbener Herzfehler in der Medizinischen Klinik B der Universität Düsseldorf zu einer Herzkatheteruntersuchung befanden. Bei Männern über 40 Jahren und Frauen über 50 Jahren wurde zusätzlich zur Herzkatheteruntersuchung, die der Klärung des Vitiums diente, eine Koronarografie durchgeführt, bei jüngeren Patienten generell immer dann, wenn klinisch-anamnestische Hinweise für eine koronare Herzerkrankung vorlagen.

Bei allen Patienten wurden die Serum-Lipide am 2. Tag des stationären Aufenthaltes nach einer zwölfstündigen Nüchternperiode bestimmt, und zwar das Gesamt-Cholesterin nach der CHODPAP-Methode (Boehringer, Mannheim), das HDL-Cholesterin auf die gleiche Weise nach Fällung der Apo-B-haltigen Lipoproteine mit Phosphorwolframsäure/ MgCl_2 und die Triglyceride mit vollenzymatischer Technik (Boehringer, Mannheim).

Ein manifester Diabetes mellitus wurde bei eindeutigen anamnestischen Angaben (vor allem Insulin- oder Sulfonylharnstoff-Medikation) sowie bei mehrfachen Nüchternblutzuckerwerten von mehr als 120 mg% angenommen. Eine Glucosetoleranzstörung wurde bei Zweistundenwerten von mehr als 140 mg% nach oraler Belastung mit 100 g Glucose diagnostiziert. Eine Adipositas lag definitionsgemäß bei einem Broca-Index von $>$ als 1 vor. Ein Leberparenchymschaden wurde bei Serumkonzentrationen der Glutamat-Pyruvat-Transaminase von $>$ 22 U/l und/oder der Gamma-Glutamyl-Transferase von $>$ 28 U/l angenommen. Eine arterielle

Hypertonie bestand vereinbarungsgemäß, wenn eine zweifelsfreie Hypertonie-Anamnese vorlag oder in Ruhe die mit Manschette gemessenen Drucke mehr als einmal mehr als 160 mm Hg. systolisch und/oder mehr als 95 mm Hg. diastolisch betrugen. Von einer "positiven kardiovaskulären Familienanamnese" gingen wir aus, wenn anamnestisch bei Familienangehörigen I. oder II. Grades Hinweise für einen akuten Herztod, einen Myokardinfarkt oder eine Apoplexie vorlag. Bei allen Patienten erfolgte eine ausführliche Befragung hinsichtlich ihrer Dauermedikation (unter besonderer Berücksichtigung von Beta-Rezeptorenblockern, Thiazid-Diuretika und Benzodiazepin-Sedativa) und ihres Alkohol- und Nikotinkonsums.

Die Vitien wurden in leichte Herzfehler (Schweregrad I und II NYHA) und schwere Vitien (Schweregrad III und IV NYHA) sowie in Fehler mit ausschließlicher oder überwiegender Rechtsherzbelastung (z.B. Pulmonalstenose, Vorhofseptumdefekt) und Linksherzbelastung (z.B. Aortenvitien) untergliedert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem ungepaarten t-Test nach Student bzw. mit dem χ^2 -Test. Die Resultate sind angegeben als Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Ergebnisse

Das Gesamtkollektiv (n = 297) umfaßte 111 Männer (37,4 %) und 186 Frauen (62,6 %). Das Durchschnittsalter betrug $42,6 \pm 0,8$ Jahre. Hinsichtlich der Vitien ergaben sich 202 Fehler mit Rechtsherzbelastung (68 %) und 95 Fehler mit Linksherzbelastung (32 %). Als leichte Vitien wurden 129 Herzfehler (43 %) eingestuft, als schwere Vitien 168 Fehler (57 %). Eine koronarographisch gesichert koronare Herzerkrankung bestand in 18 Fällen

(6 %). Abb. 1 zeigt die genannten Untergruppen.

11 der Patienten mit koronarer Herzerkrankung (61 %) waren Männer. In Abb. 2 sind die Serumlipidwerte der Vitien-Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung gegenübergestellt. Bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung war das Gesamt-Cholesterin signifikant erhöht ($237,4 \pm 14,1$ mg% bzw. $201,0 \pm 2,88$ mg%; $p < 0,025$) und das HDL-Cholesterin signifikant erniedrigt ($39,6 \pm 3,2$ mg% bzw. $50,5 \pm 1,32$ mg%; $p < 0,025$), während die Erhöhung der Triglyceride keinen signifikanten Unterschied zeigte ($163,7 \pm 22,2$ mg% bzw. $139,8 \pm 5,7$ mg%). Das Durchschnittsalter war im Subkollektiv der Patienten mit koronarer Herzerkrankung deutlich höher ($56,3 \pm 1,8$ Jahre gegenüber $41,7 \pm 0,8$ Jahre; $p < 0,005$). Tabelle 1 zeigt weitere koronare Risikofaktoren und deren relative Häufigkeit im Gesamtkollektiv und den Untergruppen. Hervorzuheben ist der signifikant höhere Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie unter den Patienten mit koronarer Herzerkrankung (55% bzw. 22%), während hinsichtlich Nikotinkonsum und Glucosestoffwechselstörung keine signifikanten Unterschiede bestanden. Beim Vergleich von Herzfehlern mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung fiel in der Gruppe der Patienten mit Linksherzbelastung ein signifikant höherer Anteil männlicher Patienten (58% gegenüber 27%), ein signifikant häufigerer Nikotinkonsum (26% gegenüber 13%) und ein signifikant häufigeres Vorkommen einer arteriellen Hypertonie (33% gegenüber 20%) auf. Die Kombination von Vitien mit Linksherzbelastung und koronarer Herzerkrankung (8 von 95 Patienten) war fast doppelt so häufig wie diejenige von Patienten mit Rechtsherzbelastung und koronarer

Herzerkrankung (10 von 202 Patienten; 8,4 % bzw. 4,9 %). Die Gegenüberstellung der Patientengruppen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzfehler ergab ein signifikant höheres Lebensalter für schwere Vitien ($44,7 \pm 1,0$ Jahre bzw. $39,8 \pm 1,2$ Jahre; $p < 0,0025$).

Bezüglich der Serum-Harnsäure als mutmaßlichem Risikofaktor ergab sich für das Gesamtkollektiv ein Wert von $5,1 \pm 0,08$ mg%. Die Patienten mit koronarer Herzerkrankung hatten gegenüber denen ohne koronare Herzerkrankung einen signifikant höheren Wert ($6,4 \pm 0,3$ mg% bzw. $5,05 \pm 0,09$ mg%; $p < 0,0005$). Die Häufigkeit einer Diuretika-Medikation war nicht signifikant unterschiedlich (22,2 gegenüber 17,9 %). Patienten mit Herzfehlern, die mit einer Linksherzbelastung einhergingen, zeigten gegenüber jenen, die mit einer Rechtsherzbelastung einhergingen, einen signifikant höheren Harnsäurewert ($5,4 \pm 0,17$ mg% gegenüber $5,02 \pm 0,1$ mg%; $p < 0,05$). Die Einnahme von Diuretika kam bei Patienten mit Linksherzbelastung seltener vor (13,7 % gegenüber 20,3 %). Bei schweren Herzfehlern war gegenüber leichten Herzfehlern der Harnsäurespiegel signifikant erhöht ($5,3 \pm 0,11$ mg% gegenüber $4,9 \pm 0,13$ mg%; $p < 0,05$). Eine Diuretika-Medikation war bei schweren Vitien ebenfalls signifikant häufiger (22,6 % gegenüber 12,4 %; $p < 0,05$). Hinsichtlich einer Adipositas als umstrittenem Risikofaktor fanden sich folgende gemittelte Broca-Indices: Gesamtkollektiv $0,98 \pm 0,01$, KHK-Untergruppe $0,98 \pm 0,02$, Kollektiv der Patienten ohne koronare Herzerkrankung $0,98 \pm 0,01$,

Untergruppe mit Rechtsherzbelastung $0,97 \pm 0,01$, Untergruppe mit Linksherzbelastung $0,99 \pm 0,01$, Untergruppe mit leichten Vitien $0,99 \pm 0,01$, Untergruppe mit schweren Vitien $0,97 \pm 0,01$. Der relative Anteil adipöser Patienten betrug im Gesamtkollektiv 38,05 %, in der Untergruppe der Patienten mit koronarer Herzerkrankung 55,6 %, im Kollektiv der Patienten ohne koronare Herzerkrankung 36,9 % (nicht signifikant), in der Untergruppe mit Rechtsherzbelastung 36,1 %, in der Untergruppe mit Linksherzbelastung 42,1 % (nicht signifikant), bei leichten Vitien 41,9 % und bei schweren Vitien 35,1 % (nicht signifikant).

Abb. 3 zeigt eine Gegenüberstellung der durchschnittlichen Serum-Lipid-Konzentration bei Patienten mit leichten und schweren Vitien. Während Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin nicht wesentlich voneinander verschieden waren ($205,0 \pm 4,2$ mg% gegenüber $202,1 \pm 4,0$ mg% bzw. $50,8 \pm 1,9$ mg% gegenüber $49,1 \pm 1,7$ mg%), ergab sich für die Triglyceride eine signifikante Differenz ($155,9 \pm 9,5$ mg% $130,2 \pm 6,5$ mg%; $p < 0,01$). Kein signifikanter Unterschied lag vor, wenn nur die Triglyceride bei leichten Vitien und schweren Vitien mit Linksherzbelastung verglichen wurden ($148,4 \pm 12,1$ mg% gegenüber $136,0 \pm 14,9$ mg%). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch beim Vergleich der Triglyceride der Patienten mit leichten und schweren Vitien und gleichzeitiger Rechtsherzbelastung ($159,1 \pm 13,7$ mg% gegenüber $127,4 \pm 17,2$ mg%; $p < 0,025$). Der relative Anteil der Frauen war bei leichten und schweren Vitien mit Rechtsherzbelastung nahezu identisch (71 % gegenüber 73%).

Regelmäßiger Alkoholkonsum (5,4 % gegenüber 5,4 %), Leberparenchymschaden (11,6 % gegenüber 9,5 %) und Beta-Rezeptorenblocker-Medikation (8,5 % gegenüber 7,1 %) waren bei leichten Vitien und schweren Vitien etwa gleich häufig. Dies gilt auch für eine Glucosestoffwechselstörung (10,8 % gegenüber 11,9 %). Bezüglich einer Thiazid-Medikation (12,4 % gegenüber 22,6 %) und einer Benzodiazepin-Einnahme (3,9 % gegenüber 13,7 %) ergaben sich jeweils signifikant niedrigere Werte für die leichten Vitien ($p < 0,01$) (Abb. 4).

In Abb. 5 sind die Serumlipide bei Vitien mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung wiedergegeben. Gesamt-Cholesterin ($204,4 \pm 3,6$ mg% gegenüber $200,6 \pm 4,0$ mg%) und Triglyceride ($140,3 \pm 6,9$ mg% gegenüber $142,8 \pm 9,4$ mg%) unterschieden sich nur unerheblich. Das HDL-Cholesterin war bei Patienten mit Rechtsherzbelastung jedoch signifikant niedriger ($48,1 \pm 1,2$ mg% gegenüber $53,2 \pm 2,9$ mg%; $p < 0,05$). Die Signifikanz blieb bei Subtraktion des Anteils der Patienten mit koronarer Herzerkrankung bestehen ($48,9 \pm 1,3$ mg% gegenüber $53,9 \pm 3,1$ mg%; $p < 0,05$).

Faktoren mit bekanntem Einfluß auf das HDL-Cholesterin sind in Abb. 6 unter Bezug auf Vitien mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung dargestellt. Die unterschiedliche Häufigkeit des regelmäßigen Alkoholkonsums im Vergleich dieser beiden Gruppen war nicht signifikant (3,5 % gegenüber 8,4 %). Ein Leberparenchymschaden kam bei Vitien mit Rechtsherzbelastung signifikant seltener vor (7,4 % gegenüber 16,8 %; $p < 0,01$), ebenso wie ein Nikotinkonsum (13,7 % gegenüber 26,3 %; $p < 0,01$) und eine Medikation mit Beta-Rezeptorenblockern (4,0 % gegen-

über 15,8 %; $p < 0,01$). Der Anteil von Frauen im Kollektiv der Patienten mit Rechtsherzbelastung war signifikant höher (72,7 % gegenüber 41,1 %; $p < 0,01$). Ein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen Lebensalter bestand zwischen Vitien mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung nicht ($43,0 \pm$ Jahre gegenüber $41,6 \pm 1,3$ Jahre).

Der Unterschied bezüglich des HDL-Cholesterins bei Vitien mit Rechtsherzbelastung gegenüber Vitien mit Linksherzbelastung war nicht mehr nachweisbar, wenn nur die weiblichen Patienten betrachtet wurden (Tab. 2) In der Gruppe der Patienten mit Rechtsherzbelastung wurde signifikant häufiger Phenprocoumon (Marcumar^R) eingenommen (36,1 % gegenüber 13,7 %; $p < 0,01$). Ohne Berücksichtigung der Patienten, die Phenprocoumon einnahmen, war der Unterschied bezüglich des HDL-Cholesterins zwischen Patienten mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung nicht mehr signifikant, ($49,6 \pm 1,6$ mg% gegenüber $52,8 \pm 3,3$ mg%). Bei männlichen Patienten mit Rechtsherzbelastung war das HDL-Cholesterin gegenüber Männern mit Linksherzbelastung sowohl mit als auch ohne Phenprocoumon-Medikation signifikant erniedrigt ($41,3 \pm 3,2$ mg% gegenüber $62,7 \pm 7,9$ mg%; $p < 0,01$ bzw. $38,3 \pm 2,7$ mg% gegenüber $49,4 \pm 4,2$ mg%; $p < 0,05$). Aus Tab. 2 wird ersichtlich, daß Männer mit Phenprocoumon-Einnahme als Gesamtkollektiv gegenüber Männern ohne das Präparat kein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin aufwiesen, während die gleiche Betrachtung bei weiblichen Patienten ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin für Patienten ergab, die Phenprocoumon einnahmen. Frauen mit Phenprocoumon-Einnahme und Rechtsherzbelastung unterschieden sich hinsichtlich des HDL-Cholesterins

jedoch nicht signifikant von Patienten mit dieser Medikation, bei denen Vitien mit Linksherzbelastung vorlagen. Bei Berücksichtigung aller Patienten mit Rechtsherzbelastung konnte zwischen denjenigen unter Phenprocoumon und ohne Phenprocoumon kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($47,4 \pm 1,9$ mg% gegenüber $50,9 \pm 1,6$ mg%). Vergleich man die Gruppe der Patienten mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung, die beide Phenprocoumon einnahmen, so ergab sich für die Gruppe der Patienten mit Rechtsherzbelastung ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin ($45,9 \pm 2,0$ mg% gegenüber $55,3 \pm 4,9$ mg%; $p < 0,05$).

Im Gesamtkollektiv ergab bezüglich des HDL-Cholesterins die Gegenüberstellung von Patienten, die Phenprocoumon einnahmen, und denen, die damit nicht behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied ($47,4 \pm 1,9$ mg% gegenüber $50,9 \pm 1,6$ mg%). Die im Gesamtkollektiv hochsignifikante Differenz des HDL-Cholesterins zwischen Männern und Frauen ($44,8 \pm 2,3$ mg% gegenüber $52,6 \pm 1,45$ mg%; $p < 0,01$) blieb signifikant beim Vergleich bei Männern und Frauen mit Rechtsherzbelastung ohne Phenprocoumon ($38,3 \pm 2,7$ mg% gegenüber $53,6 \pm 1,7$ mg%; $p < 0,01$). Der Unterschied war aber nicht mehr signifikant, wenn Männer und Frauen mit Rechtsherzbelastung und gleichzeitiger Phenprocoumon-Therapie miteinander verglichen wurden ($41,3 \pm 3,2$ mg% gegenüber $47,8 \pm 2,5$ mg%).

Männer mit Rechtsherzbelastung hatten gegenüber denen mit Linksherzbelastung kein signifikant unterschiedliches Durchschnittsalter ($40,7 \pm 1,9$ Jahre gegenüber $41,5 \pm 1,5$ Jahre). Frauen unter Phenprocoumon-Therapie waren im Durchschnitt signifikant älter

als Frauen ohne diese Medikation ($50,5 \pm 1,1$ Jahre gegenüber $40,1 \pm 1,4$ Jahre; $p < 0,01$).

Diskussion

Wie eingangs näher erläutert wurde, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage zu liefern, welches Risikoprofil einer koronaren Herzerkrankung bei Vitien-Patienten mit und ohne koronarer Herzerkrankung besteht und ferner, welchen Einfluß eine Herzinsuffizienz bei derartigen Patienten auf die Konstellation der Serunlipide hat.

Der Anteil von Patienten mit einer koronarangiografisch gesicherten koronaren Herzerkrankung betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 6%. In der Literatur schwanken die Werte zwischen 8% (8,11) und 40% (10). Die Unterschiede dürften vor allem auf unterschiedliche Selektionen der Patienten zurückzuführen sein. Die Frage, ob eine koronare Herzerkrankung bei Patienten mit Herzfehlern durchschnittlich häufiger oder seltener ist als in der Durchschnittsbevölkerung, läßt sich nicht beantworten, da vergleichbare Zahlen aus der Durchschnittsbevölkerung bisher nicht vorliegen.

Patienten mit Herzfehlern und koronarer Herzerkrankung wiesen gegenüber den übrigen Patienten ein höheres Durchschnittsalter sowie höhere Werte für die Konzentration von Gesamt-Cholesterin und Serum-Harnsäure und erniedrigte Werte der Konzentration des HDL-Cholesterins auf. Bezüglich Übergewichtigkeit, Nikotinkonsum, Glucosestoffwechselstörung und positiver Familienanamnese ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen, während männliches Geschlecht und arterielle Hypertonie deutlich häufiger vorkamen (auf eine weitere Differenzierung der humoralen Risikofaktoren

nach männlichem und weiblichem Geschlecht wurde aufgrund der niedrigen absoluten Zahlen der Patienten mit koronarer Herzerkrankung bewußt verzichtet). Das Risikoprofil der Vitien-Patienten mit koronarer Herzerkrankung entsprach damit etwa dem in der Literatur bekannten Risikoprofil bei Patienten, die eine koronare Herzerkrankung ohne Herzvitien aufwiesen (1). Damit führt die bei Vitien-Patienten gegenüber der Durchschnittsbevölkerung ganz andersartige hämodynamische und metabolische Situation nicht dazu, das Risikoprofil insbesondere in Bezug auf die Serumlipide so zu verändern, daß es ohne Korrelation insbesondere von Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung kommt.

Wie eingangs näher erläutert, war eine weitere Frage der vorliegenden Arbeit, inwieweit sich bei verschiedenen Gruppen von Vitien-Patienten ohne koronare Herzerkrankung auch unterschiedliche Konzentrationen von Serumlipide zeigen. Wie den Untersuchungsergebnissen zu entnehmen ist, fanden sich zum Teil hochsignifikante Differenzen. Sie betrafen insbesondere Triglyceride und das HDL-Cholesterin. Sie verdeutlichen, daß derartige Patienten keineswegs in vergleichenden Studien (wie dies in der Literatur mitunter geschieht (3,6,13,16)) von Patienten mit Herzvitien mit und ohne koronare Herzerkrankung als homogenes Kontrollkollektiv herangezogen werden können. So ergab der Vergleich von Patienten mit leichten und schweren Vitien signifikant niedrigere Serum-Triglyceride bei Patienten mit schweren Vitien (Abb. 5). Die Erniedrigung der Triglycerid-Konzentration im Serum ist dabei vor allem auf die schweren Vitien mit Rechtsherzbelastung zu beziehen. Diese Patienten wiesen mit 127 mg% die niedrigsten Werte auf (der entsprechende Wert bei leichten Vitien betrug 159 mg%). Die Reduktion der Triglyceridwerte kann nicht

auf ein geringeres Vorkommen von Faktoren bezogen werden, die bekanntermaßen zu einer Erhöhung der Triglyceridwerte führen wie z.B. Adipositas, Leberparenchymschaden, Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern, Thiaziden und Benzodiazepinen (12) (Abb.5) Auch die Geschlechtsverteilung scheint ohne Einfluß zu sein. Die relativen Anteile von Männern und Frauen bei den leichten und schweren Vitien mit Rechtsherzbelastung waren nahezu identisch. Die Ursache für die Triglycerid-Erniedrigung bei schweren Vitien ist letztlich unklar. Zur Erklärung des Befundes könnte - spekulativ - nur darauf hingewiesen werden, daß möglicherweise eine gravierend gestörte Hämodynamik mit erhöhtem Serum-Katecholaminspiegel und einer entsprechenden Aktivierung der katecholaminabhängigen Lipoproteinlipase einhergeht (5), so daß gewissermaßen das Gegenstück zum mutmaßlichen pathobiochemischen Mechanismus der Hypertriglyceridämie unter Beta-Rezeptorenblockern besteht (12).

Bei der Gegenüberstellung von Vitien-Patienten mit Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung fiel eine signifikante Erniedrigung des HDL-Cholesterins und zugleich eine signifikant häufigere Phenprocoumon-Medikation bei Patienten mit Rechtsherzbelastung auf. Die bekannten Faktoren mit Einfluß auf das HDL-Cholesterin wie Alkoholgenuß, Nikotinkonsum, Adipositas, Beta-Rezeptorenblockern-Medikation können ebensowenig wie die Geschlechtsverteilung zur Erklärung herangezogen werden, da sich entweder keine signifikanten Unterschiede fanden oder, falls sie vorhanden waren, eher ein entgegengesetztes Resultat hätten erklären können (z.B. mehr Frauen mit in der Regel höheren HDL-Cholesterinspiegeln unter den Patienten mit Rechtsherzbelastung.)

Die weitere Analyse der Ergebnisse zeigte eine signifikant niedrigere Serum-Konzentration von HDL-Cholesterin derjenigen Frauen, die Phenprocoumon einnahmen gegenüber den Patientinnen ohne diese Medikation und eine - von Phenprocoumon unabhängige - signifikante HDL-Cholesterin-Erniedrigung bei Patienten mit Rechtsherzbelastung gegenüber Männern mit Linksherzbelastung, die nicht von einem nennenswerten Unterschied im Durchschnittsalter der beiden Subkollektive begleitet war. Demgegenüber fiel zwar bei den Phenprocoumon einnehmenden Frauen ein signifikant höheres Lebensalter auf. Dadurch läßt sich jedoch die Erniedrigung des HDL-Cholesterins kaum erklären, da weder in der Prämenopause noch in der Menopause selbst eine Senkung des HDL-Cholesterins beschrieben ist (2).

Während die HDL-Cholesterin-Senkung bei Männern mit Rechtsherzbelastung gegenüber denen mit Linksherzbelastung unklar ist, besteht im Falle der Frauen, die Phenprocoumon einnehmen, ein experimentell gestützter spekulativer Ansatz. So beobachtete man im Tierexperiment unter - toxischen - Dosen von Phenprocoumon eine Senkung des Gesamtcholesterins, die durch Gabe von Vitamin K₁ (Konakion^R) antagonisierbar war und deshalb vermutlich mit den gerinnungshemmenden Mechanismen des Präparates in Zusammenhang steht (7). Eine klinische Langzeitstudie erbrachte jedoch keinen Unterschied des Gesamt-Cholesterins bei Patienten unter Phenprocoumon gegenüber einer mit Placebo behandelten Gruppe. Es handelte sich allerdings hier um ein Kollektiv, das nicht nach dem Geschlecht differenziert wurde, ferner wurden bei beiden Studien keine HDL-Cholesterin-Bestimmungen vorgenommen (15).

Die Befunde weisen darauf hin, daß dem Phenprocoumon möglicherweise lipidmetabolische Effekte zukommen. Dies gilt insbesondere bei weiblichen Patienten mit Herzvitien. Weitere Beachtung bedarf ferner der ätiologisch unklare Befunde eines niedrigen HDL-Cholesterins bei männlichen Patienten, bei denen Herzvitien mit Rechtsherzbelastung vorlagen. Die hier erhobenen Befunde könnten unabhängig von ihrer ursächlichen Klärung auf jeden Fall zunächst bereits hilfreich sein für die Konzipierung klinischer kontrollierter Studien, die sich unter Einschluß von Vitien-Patienten mit dem Problem von Risikofaktoren bei koronarer Herzerkrankung beschäftigen.

Tab. 1

Relative Häufigkeit koronarer Risikofaktoren bei Patienten mit Herzvitien (mit und ohne KHK) in der jeweiligen Gesamtkollektiv und in den verschiedenen Untergruppen

Abkürzungen: RB = Vitienpatienten mit überwiegender Rechtsherzbelastung
 LB = Vitienpatienten mit überwiegender Linksherzbelastung
 LV = Vitienpatienten mit leichten Herzfehlern
 SV = Vitienpatienten mit schweren Herzfehlern
 (* = p 0,05; Ø = nicht signifikant)

Anzahl	(n)	Gesamt	ohne KHK	mit KHK	RB	LB	LV	SV
männlicher Anteil	n%	297	279	18	202	95	129	168
			— * —	— * —	— * —			
Nikotin-konsum	n%	37,3	35,8	61,1	27,2	58,9	40,3	35,1
			— Ø —	— Ø —	— * —			
Hypertonie	n%	17,8	17,2	22,2	13,8	26,3	20,9	15,4
			— * —	— * —	— * —			
	n%	24,5	22,5	55,5	20,3	33,6	24,0	25,0
			— Ø —	— Ø —				
Diabetes	n%	2,0	1,7	5,5	1,4	3,1	3,1	1,1
Glucose-toleranz-störung	n%	9,4	8,9	16,6	8,9	10,5	7,7	10,7
			— Ø —	— Ø —				
positive Familien-anamnese	n%	16,1	15,7	22,2	14,8	Ø	17,8	14,8



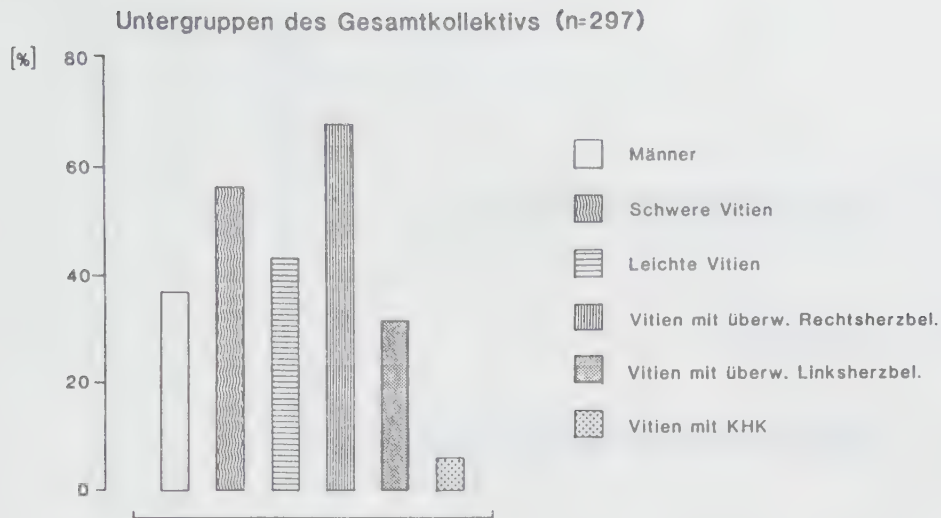
Tab. 2 Serum-HDL-Cholesterin (mg%) in Abhängigkeit von männlichem (m) oder weiblichem (w) Geschlecht, von Rechtsherz- (R) oder Linksherzbelastung (L) und von Phenprocoumon-Medikation (p)

(* = p 0,05; Ø = nicht signifikant)

mR	mL	wR	wL	w	wP	m	mP	wRP	wLP
38,2+2,6	49,3+4,2	53,6+1,6	57,3+5,1	54,5+1,8	48,8+2,3	44,9+2,8	44,3+3,3	47,7+2,5	54,0+6,3

Legenden

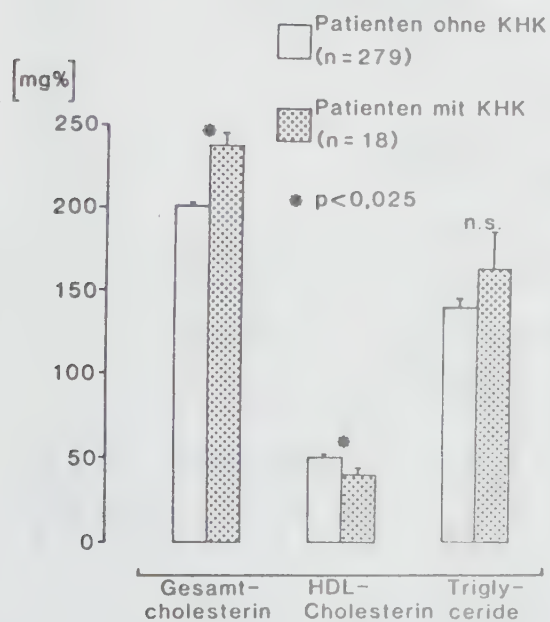
- Abb. 1: Untergruppen des Gesamtkollektivs ($n = 297$) - 770 l
- Abb. 2: Serumlipide bei Vitien mit und ohne KHK ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) - 771 l
- Abb. 3: Serumlipide in Abhängigkeit vom Schweregrad der Vitien
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) - 772 l
- Abb. 4: Relative Häufigkeit von Faktoren mit Einfluß auf die
Serum-Triglyceride bei Patienten mit leichten und schweren
Vitien - 775 l
- Abb. 5: Serumlipide bei Patienten mit überwiegender Rechtsherz-
belastung und Linksherzbelastung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) 773 l
- Abb. 6: Relative Häufigkeit von Faktoren mit Einfluß auf das
HDL-Cholesterin - 774 l



770 I

Abb. 1

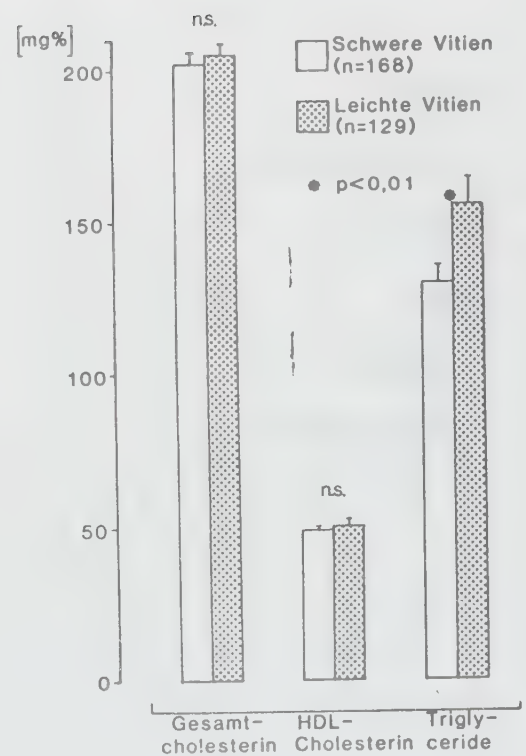
Serumlipide bei Vitien mit und ohne KHK



771 I

Abb. 2

Serumlipide in Abhängigkeit vom Schweregrad der Vitien



772 I

Abb. 3

Relative Häufigkeit von Faktoren mit Einfluss auf die Serum-Triglyceride bei Patienten mit leichten und schweren Vitien

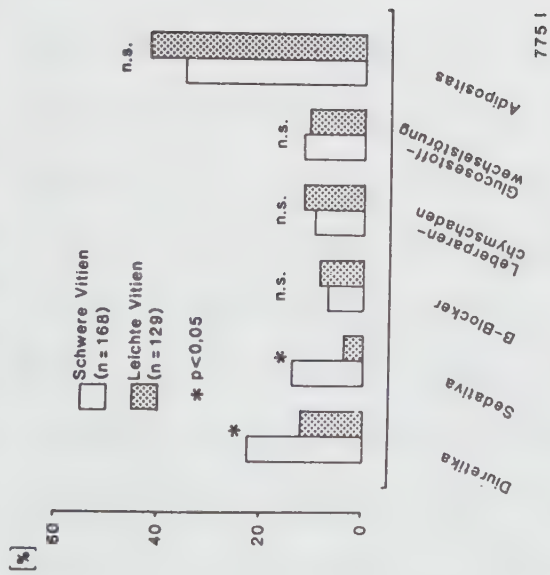
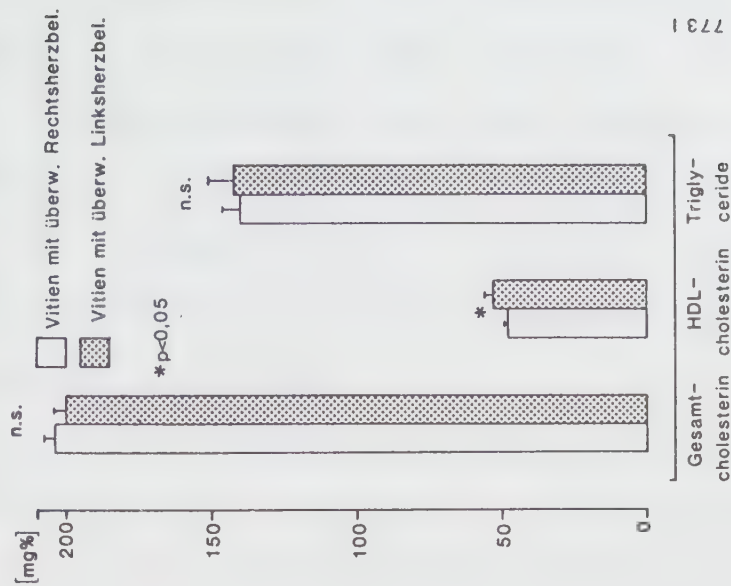


Abb. 4

Serumlipide bei Patienten mit überwiegender Rechtsherzbelastung und Linksherzbelastung



Relative Häufigkeit von Faktoren mit Einfluss auf das HDL-Cholesterin

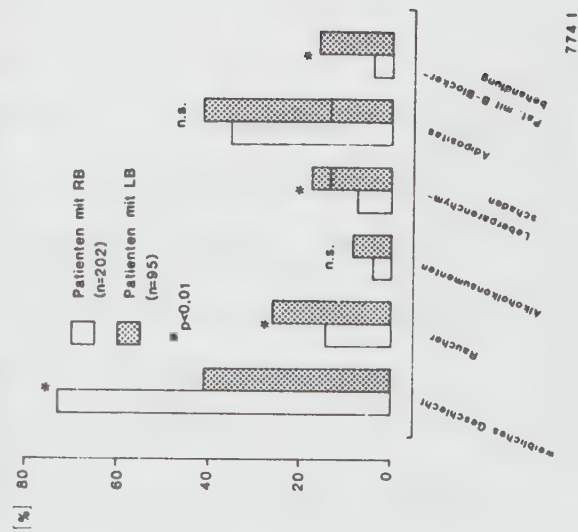


Abb. 6

Abb. 5

Literatur

1. Assmann, G.: Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Schattauer Verlag (Stuttgart - New York 1982), S. 135f.
2. Assmann, G.: Lipidstoffwechsel und Atherosklerose, Schattauer Verlag (Stuttgart - New York 1982), S. 144f.
3. Cohn, P. F., S. I. Gabbay and W. B. Weglicki: Serum lipid levels in angiographically defined coronary artery disease. Ann. Int. Med. 84, 241 (1976)
4. Coleman, E. H., L. A. Soloff: Incidence of significant coronary artery disease in rheumatic valvular heart disease.
5. Goldstein, D. S.: Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. Amer. J. Cardiol. 48, 1147, (1981)
6. Heinle, R. A., R. I. Levy, D. S. Frederickson and R. Gorlin: Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease. Amer. J. Cardiol. 24, 178, (1966)
7. Hoffmann - La Roche, Abt. Wissenschaftlicher Informationen, briefliche Mitteilung vom 12. März 1981.
8. Körfer, R., W. Bircks, D. Horstkotte, H. J. Kolb, F. Loogen, und H. D. Schulte: Herzklappenersatz und simultane myokardiale Revaskularisation. Zi. Kardiol. 72, 18, (1983)
9. Kuhn, H., P. Pfitzer und K. Stoepel: DNA content and DNA synthesis in the myocardium of rats after induced renal hypertension. Cardiovasc. Res. 8, 86, (1974)
10. Lacy, J., R. Goodin, D. McMartin, R. Masden and N. Flowers: Coronary Atherosclerosis in valvular heart disease. Ann. Thorac. Surg. 23, 429, (1977)
11. McAlpin, R. N., A. S. Abbasi, J. H. Grollmann and L. Eber: Human coronary artery size during life. Diagnost. Radiol. 108, 567, (1973)

12. Merker, R., W. Schwittek, R.-G. Kladetzky und H. Kuhn:
Serumlipide unter chronischer Behandlung mit Beta-Rezeptoren-
blockern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Z. Kardiol.
70, 455, (1981)
13. Salel, A. F., K. Riggs, D. T. Mason, E. A. Amsterdam and
R. Zelis: The Importance of type IV hyperlipoproteinemia as
a predisposing factor in coronary artery disease. Am. J. Med.
57, 897, (1974)
14. Schaper, W.: The collateral circulation of the heart. North
Holland Amsterdam (1971)
15. Weber, E., E. Walter, T. Pfeleiderer: Verhalten der Serum-
spiegel von Triglyceriden, Cholesterin, Harnsäure und Blut-
zucker sowie der Thrombozytenfunktion bei Herzinfarkt-
patienten während einer 2-jährigen Therapie mit Acetylsali-
cylsäure, Placebo oder Phenprocoumon. Verh. Dt. Ges. Inn.
Med. 83, 1731, (1977)
16. Zimmer, F., V. Riebeling, B. Benke, J. Schuster und H. Roskamm:
Das LDL-HDL-Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose. Z.
Kardiol. 69, 149, (1980)

LEBENS LAUF

- 1957 13. September in Toronto, Kanada geboren
Staatsangehörigkeit: deutsch
Vater Horst Johann, Klimatechniker
Mutter Ria, geb. Hermanns
- 1963 - 70 Junior und Senior Public School in Toronto
- 1970 Rückkehr meiner Eltern mit mir in die Bundes-
republik Deutschland
- 1970 - 77 Albert Einstein Gymnasium in Kaarst
- 1977 Reifeprüfung
- 1977 Immatrikulation: Medizinische Fakultät der
Universität Düsseldorf
- 1979 Ärztliche Vorprüfung
- 1980 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1982 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1982 Praktisches Jahr im Lukas Krankenhaus in Neuss
Wahlfach: Anästhesie
- 1983 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1983 21. November Approbation als Arzt
- 1984 Assistenzärztin in der Anästhesie im Lukas
Krankenhaus in Neuss

